

**Über die Serumoxytocinase
im Schwangerenblut**

Pascal Argiriou

1961

**Über die Serumoxytocinase
im Schwangerenblut**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Pascal Argiriou
aus Nigrita/Griechenland

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. K. SEMM

Mitberichterstatter:

Professor Dr. med. R. FIKENTSCHER

Dekan:

Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: Rig. vom

17. III. 61 bis 12. V. 61



Vorliegende Arbeit entstand auf Anregung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Kurt SEMM und wurde im Laboratorium der II. Universitäts-Frauenklinik in München ausgeführt. Herrn Priv.-Doz. Dr. SEMM möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen; seine stetige, freundliche, wertvolle Hilfe hat das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht. Für die Überlassung eines Arbeitsplatzes bin ich meinem hochverehrten Lehrer, Professor Dr. Richard FIKENTSCHER, zu grossem Dank verpflichtet.

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG:

1. Hormonale Einflüsse auf die Motilität des schwangeren Uterus
 - a) durch uterus-aktive Gewebeextrakte
 - b) durch das Hypophysenhinterlappen-Hormon.
2. Die Pharmakologie des Oxytocins.
3. Die Bildungsstätte des Oxytocins.
4. Die Chemie des Oxytocins
5. Die geburtshilfliche Bedeutung des Oxytocins.
6. Das Vorkommen von oxytocinabbauenden Fermenten.
7. Die Bildungsstätte der Serumoxytocinase.
8. Die bisherigen Kenntnisse über die Serumoxytocinase.
9. Die klinische Bedeutung der Serumoxytocinase.
10. Die geburtshilfliche Bedeutung der Serumoxytocinase.

B. EXPERIMENTELLER TEIL:

1. Die Standardisierung des Oxytocins am isolierten Rattenuterushorn.
2. Herstellung der Versuchslösungen.
3. Ausführung einer Standardisierung.
4. Eigene Untersuchungen.
5. Zunahme und Konstanz der Serumoxytocinase in den letzten 12 Schwangerschaftswochen.
6. Verhalten des Serumoxytocinasespiegels von der Eröffnungsperiode bis zum 25. Tag post partum.
7. Verhalten des Serumoxytocinasespiegels während der Geburt bei Frühgeburten mens VI, VIII, IX und X.
8. Verhalten der Serumoxytocinase in Fällen von gestörten und pathologischen Schwangerschaften.
 - a) bei Pyelitis gravidarum
 - b) bei Übertragung
 - c) bei Hypertonie gravidarum, Nephropathie gravidarum, Praeeklampsie,
 - d) bei Placenta praevia
 - e) bei einem Fall mit polycystischen Nieren beim Neugeborenen
 - f) bei intrauterinem Fruchttod
 - g) bei postpartaler Atonie
 - h) bei missed abortion
 - i) bei einem Fall mit Uraemie post partum

C. ZUSAMMENFASSUNG

D. LITERATURANGABE

1. HORMONALE EINFLÜSSE AUF DIE MOTILITÄT DES SCHWANGEREN UTERUS

a) durch uterus-aktive Gewebeextrakte:

MAGNUS (38) zeigte schon frühzeitig die Möglichkeit an isolierten und an überlebenden Organen zu arbeiten. Seit der Modifikation dieser Methode durch KEHRER (31) ist es möglich, am isolierten Uterus Gewebeextrakte auf ihre uterus-kontrahierende Fähigkeit zu untersuchen. LUDWIG (37) stellt damit schon die bis 1919 gemachten Erkenntnisse zusammen. Zu den in Anlehnung an GUGGISBERG (18) gemachten Untersuchungen verwendete er in erster Linie Placentaextrakte und testete sie am isolierten Kaninchendarm und Meerschweinchenuterus. Da er beobachtete, dass diese Extrakte einesteiis sehr starke uterus-erregende Wirkung besitzen, versuchte er diese bei Schwangeren und Kreissenden zum Zwecke der Wehenerregung zu verabreichen. Während diese Extrakte bei Schwangeren, das heisst nicht wehenbereiten Frauen völlig ohne Reaktion blieben, konnte LUDWIG (37) intra partum stets, nach einer kleinen Wehenpause, kräftige Wehen beobachten. Ausser einer rein toxischen Wirkung beobachtete er auch eine wehenerregende bei Aetherauszügen aus dem Blut schwangerer Kaninchen. Denselben Effekt fand er auch im Blut schwangerer Frauen; dasselbe bestätigte auch FONTES (15). Er fand weiterhin, dass Blut von rasch verlaufenden Geburten wesentlich aktiver den isolierten Meerschweinchen-Uterus erregt, als das Blut der Kreissenden mit Wehenschwäche. Auf Grund derartiger Versuchsergebnisse führte KEHRER Bluttransfusionen bei zu langer Geburtsdauer von gut Kreissenden durch. Aborte bei schwangeren Meerschweinchen erreichten DEL CARPI und CONSOLI (8) mit Kreissendem-Blut. FONTES (14) untersuchte Placentaextrakte nach der von COLLIP, THOMSON, McPHAIL und WILLIAMSON (9) angegebenen Methode. Auch diese Extrakte waren sowohl am schwangeren wie auch am nichtschwangeren Meerschweinchen-Uterus in vitro wirksam. Während JERLOV (28) Extrakte aus Nabelschnurblut als uterus-kontrahierend gefunden hat, konnte FONTES (14) dies nicht bestätigen.

In seiner Monographie hat SEMM (51) alle diese oben angeführten Experimente zusammengestellt und schreibt, dass die Untersuchungsergebnisse dieser Versuchsreihen mit grosser Vorsicht zu verwerten seien. Die Austestungen von mehr oder minder ungereinigten Gewebetotal-Extrakten am isolierten Uterushorn bergen sehr grosse Irrmöglichkeiten in sich. Es kann einerseits durch Veränderung der Isotonie (z.B. Zugabe von Aqua destillata oder Zugabe von Salzen) eine Kontraktionsfolge ausgelöst werden, andererseits ist die Zahl der unspezifischen chemisch uterus-aktiven Stoffe sehr gross. Man kann von einem uteruskontraktionsfördernden chemischen Agens in vitro in keinem Fall auf seine Tätigkeit in vivo schliessen. Von den bekannten chemisch definierten Substanzen haben neben dem Oxytocin besonders das Cholin, Acetylcholin und Histamin eine besonders ausgeprägte uteruskontrahierende Wirkung. Die letzten drei genannten Gewebehormone sind jedoch nicht so uteruspezifisch wie das Oxytocin, dessen pharmakologische

Wirkung nach den jetzigen Ergebnissen fast ausschliesslich auf den Uterus zielt.

Nachdem FEKETE (12) 1932 erstmals beobachtete, dass Schwangerenblut die oxytocische Wirkung des Hypophysen-Hinterlappenextrakts zerstört, untersuchten WERLE und EFFKEMANN (64) erstmals dieses oxytocin-inaktivierende Prinzip näher. Die Fähigkeit des Schwangerenblutes Oxytocin abzubauen, nimmt während der Schwangerschaft stetig zu und hat seine höchste Aktivität im 9. Monat erreicht, die es bis zum Ende der Schwangerschaft behält. Ähnliche Verhältnisse fand NAVRATIL (40) sowie PLATTNER und HINTER (45) für die im Blut aufgefundene Cholinesterase; doch stellte sich heraus, dass vor und nach der Geburt niedrigere Werte als im Moment der Geburt im Serum vorhanden sind. Man ist der Ansicht, dass dieser plötzliche Anstieg durch die geburtsbedingte vermehrte Muskelarbeit des Uterus ausgelöst wird.

b) durch das Hypophysenhinterlappen-Hormon.

Schon lange ist in der Volksmedizin bekannt, dass durch die Friktion der Mamillen Kontraktionen der Gebärmutter und auch Wehen ausgelöst werden können. So rät FRIEDRICH (17) zur Einleitung von Frühgeburten die Behandlung der Brüste mit Senfwickeln. KURDINOWSKY (35) und später KEHRER (32) haben diese reflektorische Beeinflussbarkeit an niederen Säugern experimentell nachgewiesen. LÓRÁND und ASBÓT(36) konnten die durch Reizung der Mamillen auf dem Weg der reflektorischen Hypophysenhinterlappen-Hormonausschüttung ausgelösten Uteruskontraktionen tokographisch aufzeichnen. In neuerer Zeit wurden von HUBER (27) diese Untersuchungen erneut an Schwangeren und Gebärenden bestätigt.

2. DIE PHARMAKOLOGIE DES OXYTOCINS.

Erstmals DALE (10) und KEHRER (33) beobachteten die starke Uteruswirksamkeit eines Hypophysenhinterlappen-Extrakts. DALE und LAIDLAW (11) entwickelten 1912 eine biologische Methode zur Standardisierung des Oxytocins am isolierten Meerschweinchenuterus. Diese Methode wurde von BURN und DALE (6) modifiziert. Auf Grund eines Vorschlages von VOEGTLIN führte man 1925 im Völkerbund den internationalen Hypophysenhinterlappen-Standard ein, die sogenannte Voegtlin-Einheit. Nach dieser internationalen Vorschrift wird aus frischen Ochsenhypophysenhinterlappen durch Extraktion mit Aceton ein Trockenpulver hergestellt. Eine internationale Einheit Oxytocin entspricht 0,5 mg dieses Pulvers. Die Meerschweinchen-Standardisierungsmethode wurde von allen Autoren als sehr zeitraubend bezeichnet. Ausserdem ist der Meerschweinchenuterus infolge seiner hochgradigen Histaminempfindlichkeit zur Oxytocinauswertung im gewissen Sinn unspezifisch.

KAMM (30) und Mitarbeiter gelang es erst 1928 Oxytocin verhältnismässig rein darzustellen. Der jetzige Name dieses Hormons leitet sich von seiner wehen-auslösenden Eigenschaft ab, aus dem Griechischen: $\sigma\kappa\eta\lambda\eta$ = rasch, $\tau\epsilon\kappa\omicron\varsigma$ = Geburt. Nach einem Vorschlag von SOKOLOWSKYI (54) sollte jedoch besser "Okytocin"

geschrieben werden, da sonst die irreführende Schreibweise "Oxytocin" eine Sauerstoffoxydationsgruppe vortäuschen könnte. Auf der Suche nach einem besseren Testobjekt untersuchte TRENDLENBURG (57) und SEMM (46) den Schafuterus. Die Messgenauigkeit liegt bei diesem Organ bei $\pm 20\%$. SEMM (46) empfiehlt das ovarnahe Drittel der Uterushörner. MIURA (39) testete das Oxytocin erstmalig am isolierten Rattenuterus. Die Messgenauigkeit bezeichnete der Autor als zufriedenstellend, zog jedoch die Meerschweinchenmethode ihrer Genauigkeit wegen vor.

PAGE (42) konnte die Oxytocinase-Aktivität im Schwangerenserum am isolierten Rattenuterus mit 25% Genauigkeit bestimmen. PAGE (42) empfiehlt jedoch zur Dämpfung der starken Eigenschwankungen des isolierten Rattenuterus, die Ratte 14-21 Tage vor dem Versuch zu kastrieren. Dies bedingt eine wesentliche Minderung der Spontankontraktionen. HOLTON (26) und andere empfehlen anstelle der bisher verwendeten Tyrode-Lösung, die Lucke'sche-Lösung, da diese die Spontankontraktionen des Rattenuterus ebenfalls sehr stark dämpft. So suspendierte HOLTON (26) die Uteri bei 32°C und durchperlte das Suspensionsbad, wie auch schon PAGE (42), mit einem Gasgemisch von 95% O_2 und 5% CO_2 . Die durchschnittliche gegebene Einzeldosis in das Suspensionsbad betrug 0,4 I.E.

WERLE und SEMM (66) verwendeten anfänglich ebenfalls die von PAGE (42) angegebene Methode mit vorausgehender Kastration der Ratten. Nachdem die Spontankontraktionen hierdurch aber nicht in befriedigendem Masse abnahmen, beobachteten sie, dass bei Verwendung der Rattenuterushörner die meisten Kontraktionen vom ovarnahen Drittel ausgehen. Sie suspendierten daher nur noch die an die portio vaginalis angrenzenden Zweidrittel der Uterushörner und bekamen befriedigende Ergebnisse. Der so behandelte und bei 37°C in Tyrodelösung suspendierte Rattenuterus überlebt nach SEMM (46) bei laufender Messtätigkeit gut 8-12 Stunden und bedarf als mittlere Erregungsdosis nur 0,01 I.E. Oxytocin in ein 12 ml Bad (in der Lucke'schen Lösung überlebt er nur 3-4 Stunden und bedarf 0,4 I.E. Oxytocin; offenbar ist das Milieu nicht optimal).

Ein anderer, wohl "indirekt" zu nennender Weg, die oxytocische Komponente des Hypophysenhinterlappen-Extraktes zu bestimmen, geht auf PATON und WATSON (44) zurück, die an Enten nach Verabreichung von Hypophysenhinterlappen-Extrakten einen Blutdruckabfall beobachteten, der der jeweils gegebenen Einzeldosis proportional war. Dieser Blutdruckabfall ist offenbar durch periphere Gefässerweiterung bedingt. Von den Nachprüfern und Verbesserern dieser Bestimmungsmethode wurde festgestellt, dass das Oxytocin bei Vögeln spezifisch blutdrucksenkend wirkt.

KONZETT, BERDE und CERLETTI (34) überprüften die Toxizität des synthetischen Oxytocins. An Mäusen ergab sich bei intravenöser Verabreichung des Reineptids eine D.L. 50 von 2.900 I.E./kg. Durch die Zugabe der für die Ampullierung erforderlichen Konservierungsmittel (Chloroformaceton, Alkohol und ähnliche) wird die Verträglichkeit der Lösung auf 340 I.E./kg herabgesetzt. Die Toxizität des gereinigten, natürlichen Oxytocins liegt in der gleichen Größenordnung.

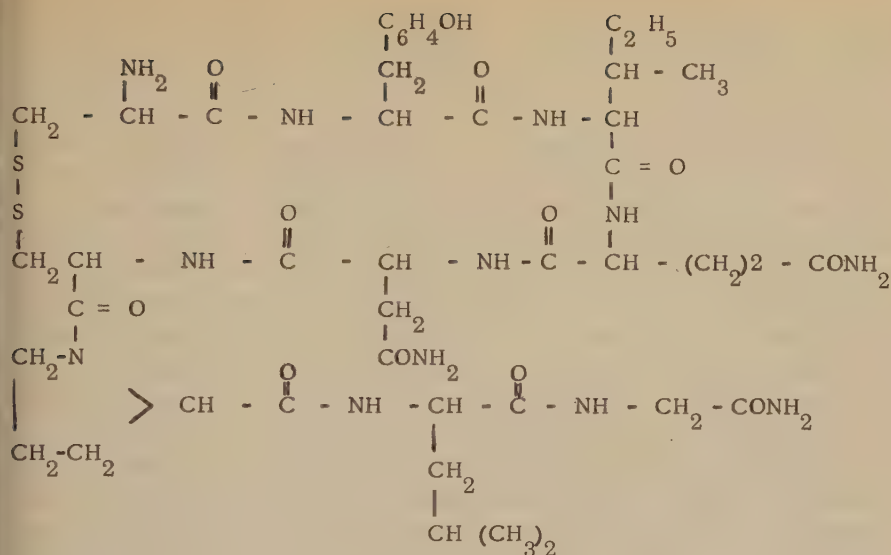
3. DIE BILDUNGSSTÄTTE DES OXYTOCINS.

Nach der bisher gebräuchlichen Nomenklatur bezeichnet man als "Hypophysenhinterlappenhormone" das Oxytocin, Vasopressin und Adiuretin. Nach ABDERHALDEN (1) wird das Oxytocin im Hypophysenhinterlappen und zwar in den Pituizyten gebildet. BARGMANN (3) und HILD und ZETLER (21) konnten dagegen pharmakologisch nachweisen, dass die oxytocische und vasopressorische Wirkung ebenfalls in Zwischenhirnpartien und zwar im Bereich des Nucleus supraopticus et paraventricularis und dem Tractus supraopticohypophyseus nachzuweisen sind. Die Umgebung dieser Gehirnerne ist frei von dieser Wirkung. Auf Grund genauer experimenteller Versuchsanordnungen gelangten diese Autoren zur Überzeugung, dass die Bildungsstätte des Oxytocins und Vasopressins nicht im Hypophysenhinterlappen, sondern schon in den genannten Zwischenhirnpartien zu finden ist. HILD (20) spricht den Gliazellen des Hypophysenhinterlappens eine hormonbildende Wirkung ab. Die grösstenteils aus marklosen Nervenfasern bestehende Neurohypophyse ist demnach nur ein Speicherorgan. Als durchschnittlichen Hormongehalt des Hypophysenhinterlappens geben HILD und ZETLER (22) beim Menschen an: Oxytocin 10, 33 I.E., Vasopressin 11, 49 I.E. und Adiuretin 10, 18 I.E. Der Hormongehalt am vorderen Hypothalamus des Menschen ist: 0, 25 I.E. Oxytocin, 0, 228 I.E. Vasopressin und 0, 135 I.E. Adiuretin. Interessant ist die Feststellung, dass im Hypothalamus die Konzentration der drei Hormone untereinander in einem anderen Verhältnis stehen als im Speicherorgan der Hypophyse. SEMM (51) wirft die Frage auf, ob der Hypophysenhinterlappen nur lediglich eine Speicherfunktion hat, oder ob ihm die Funktion zusteht, aus einem im Diencephalon gebildeten Makromolekül die oxytocische und vasopressorische Komponente abzuspalten. Dies spricht für eine wesentliche chemische und physiologische Funktion des Hypophysenhinterlappens. Nach WAIDL und SEMM (62) beginnt die Produktion des genannten Makromoleküls im Diencephalon im 4. Fetalmonat (histochemischer Nachweis).

4. DIE CHEMIE DES OXYTOCINS.

Bis zum Jahre 1951 war über das Oxytocin bekannt: es löst sich leicht in organischen Lösungsmitteln, die Substanz ist amphotär, der isoelektrische Punkt liegt zwischen 7,7 und 10,9, die Kristallisation ist möglich, die Spectralanalyse weist auf die Gegenwart von Tyrosin und Cystein hin.

Du VIGNEAUD (60) und seine Schule gaben die Summenformel des Oxytocins an und legten das Molekulargewicht mit 1010 fest. Im gleichen Jahr wurde die Strukturformel des Oxytocins in Europa von TUPPY und MICHL (59) und in Amerika von Du VIGNEAUD, RESSLER und TRIPPET (61) bekanntgegeben. Das Oxytocin wurde als Oktapeptid deklariert, bestehend aus einem cyclischen Penta-peptid (Cystin, Tyrosin, Isoleucin, Glutamin und Asparagin) und einem linearen Tripeptid (Prolin, Leucin und Glycinamid).



Strukturformel des Oxytocins.

Du VIGNEAUD (60) und seine Schule veröffentlichten kurz darauf einen Weg zur synthetischen Darstellung des Oxytocins. Diese Synthetisierung des Oxytocins wurde von BOISSONNAS, GUTTMANN, JAQUENOUD und WALLER (5) weiter ausgebaut und ihre Synthese hat industrielle Bedeutung erlangt.

5. DIE GEBURTSHILFLICHE BEDEUTUNG DES OXYTOCINS.

Nach dem Vorliegen der pharmakologischen Erkenntnisse über die uteruskontrahierenden Eigenschaften der Hypophysenhinterlappenextrakte berichtete erstmals BELL (4) über deren Verwendung in der Geburtshilfe.

FOGES und HOFSTÄTTER (13) berichten über ihre Erfahrungen und beschreiben, dass sich bei der Sectio caesaria der Uterus nach Applikation des Hypophysenhinterlappen-Extraktes "zu einer harten Kugel zusammenzog". Auch HOFBAUER (23) berichtet über die wehenauslösende Wirkung des Pituitrins und beschreibt einen "frappierenden Erfolg". Zahlreiche experimentelle Arbeiten haben lange Zeit die Ansicht vertreten, dass das Oxytocin während der Schwangerschaft völlig unwirksam sei und erst gegen Ende der Gravidität kontraktionsauslösend wirke. Durch neue Untersuchungen und andere von HOFF und BAYER (25) und der Schule CALDEYRO-BARCIA und ALVAREZ (7) konnte diese Ansicht im letzten Jahrzehnt widerlegt werden. Die oben genannten Autoren zeigten, dass die Spontanmotilität der Uterusmuskulatur mit steigendem Alter der Frucht abnimmt. Demgegenüber aber im Verlauf der Gesamtschwangerschaft immer eine oxytocische Erregbarkeit des Uterus besteht. Besonders gegen Ende der Schwangerschaft nimmt jedoch die oxytocische Erregbarkeit der Uterusmuskulatur auf Grund eines bisher noch nicht bekannten Reaktionsmechanismus zu. Nach den elektro-physiologischen Arbeiten

von JUNG (29) ist die normale Wehe ein echter Tetanus der Uterusmuskulatur, während der bisher als Tetanus uteri bezeichnete Dauerkontraktionszustand eine Kontraktur der Uterusmuskulatur darstellt. Geburtshilflich von grosser Bedeutung ist der verschiedenartige Angriffspunkt des Oxytocins an dem histologisch gesehen einheitlichen Uterusmuskel. Das Oxytocin löst im Gegensatz zu den eigentlichen nicht physiologischen Wehenmitteln der sekalen Gruppe starke Kontraktionen nur im corporalen Uterusanteil aus, während der cervikale Anteil im wesentlichen unbeeinflusst bleibt (NEWTON (41) und HOFF und BAYER (24)). Durch die einmalige oder wiederholte Injektion von Oxytocin können nicht in jedem Fall am Ende der Schwangerschaft Wehen ausgelöst werden. So konnte sich das Oxytocin durch einige Jahrzehnte lang einen Namen als das Wehenhormon schlechthin nicht machen. Erst durch die Applikationsart des Oxytocins als Pitucin-Drop nach PAGE (42) und später THEOBALD (55) trat ein entscheidender Wandel ein. Obgleich hierbei pro Zeit-Einheit eine wesentlich geringere Menge Oxytocin in den Kreislauf gelangt, führt die Dauertropf-Methode doch in fast allen Fällen, meist nach relativ kurzer Zeit zur Wehenauslösung. Nach zahlreichen Vorschlägen ist die optimale Konzentration des Oxytocins-Dauertropfes nach den grundlegenden Arbeiten von CALDEYRO-BARCIA und ALVAREZ (7) und THEOBALD (56) in der Grössenordnung von 2-8 Millieinheiten pro Minute zu suchen. Da derzeit das synthetische Oxytocin zur Verfügung steht und klinisch erprobt die gleiche Wirkung als das natürliche gereinigte Hypophysenhinterlappenhormon hat, sollte diesem der Vorzug gegeben werden, da es praktisch frei von der vasopressorischen Komponente ist.

6. DAS VORKOMMEN VON OXYTOCINABBAUENDEN FERMENTEN.

FEKETE (12) stellte im Jahre 1932 fest, dass eine Mischung von Schwangersenserum der letzten Monate mit Hypophysenhinterlappen-Extrakt nach 15-stündiger Inkubation seine oxytoticische Wirkung verloren hat. 8 Jahre später fanden WERLE und EFFKEMANN (63), dass bald nach dem Eintritt einer Schwangerschaft im Blut der Schwangeren ein oxytocinabbauendes Prinzip auftritt, das nicht in den fötalen Kreislauf übertritt. Die Enzymaktivität nimmt mit Fortschreiten der Schwangerschaft stetig zu und besitzt gegen Ende der Schwangerschaft seinen höchsten Wert. Im Verlauf von 3-4 Wochen post partum verschwindet das Enzym wieder völlig aus dem Blut. Im Schwangerenurin ist das Ferment nicht nachweisbar. Nach WERLE (67) und Mitarbeiter nennt man das Ferment Oxytocinase. Da später noch andere oxytocinabbauende Fermente in Geweben gefunden wurden, empfiehlt SEMM (51) für dieses schwangerschaftsspezifische Enzym, besser "Serumoxytocinase" zu sagen. Im Serum trächtiger Säugetiere wie Pferden, Kühen, Schweinen und anderen, kann dieses Enzym nicht nachgewiesen werden. Dagegen konnte SEMM (50) im Blut eines trächtigen Rhesusaffen die Serumoxytocinase nachweisen.

Die schon von PAGE (43) in den Erythrozyten nachgewiesene Oxytocinase konnte später von WERLE und SEMM (68) auf Grund ihres chemischen Verhaltens gegen die Serumoxytocinase abgetrennt werden. Die Oxytocinase der Erythrozyten ist nicht an das Stroma gebunden, sondern im Zellplasma frei gelöst. Sie ist eben-

so nachweisbar im Blut von Männern, schwangeren und nichtschwangeren Frauen, sowohl im Blut der menschlichen und tierischen Föten und in den Erythrozyten aller Säugetiere.

FRIED und WÜST (16) konnten aus Schweinenovarien ein oxytocinabbauendes Prinzip extrahieren, das jedoch ebenfalls das für Gewebeerotyocinase charakteristische Prinzip hat.

WERLE und SEMM (68) fanden ferner das oxytocinabbauende Prinzip in Extrakten von Pankreas, Milz, Leber und schwangeren Uterusmuskeln. Bei allen diesen Abbauf fermenten handelt es sich aber in Bezug auf die Serumoxytocinase um unspezifische Gewebepolypeptidasen, die biochemisch mit der von WERLE und SEMM (68) als Metallprotein charakterisierten Serumoxytocinase Schwangerer nicht identisch sind.

7. DIE BILDUNGSSTÄTTE DER SERUMOXYTOCINASE.

WERLE (67) und Mitarbeiter nahmen gemeinsam mit PAGE (43) als Bildungsstätte der Serumoxytocinase die Placenta und zwar den syncytialen Trophoplasten an.

BACHMANN (2) wollte die Herkunft der Serumoxytocinase aus der Erythrozytenoxytocinase ableiten; durch die chemischen Unterschiede beider konnte diese Vermutung bald widerlegt werden. SEMM (47) fand als Bildungsstätte der Serumoxytocinase, nach Versuchen bei Schwangeren mit Blasenmole, die Chorionzellschicht der Placenta. In histochemischen Arbeiten konnten SEMM und WAIDL (52) die Bildung des Enzyms in den Chorionsprossen nachweisen.

8. DIE BISHERIGEN KENNTNISSE ÜBER DIE SERUMOXYTOCINASE.

WERLE, HEVELKE und BUTHMANN (65) teilten mit, dass es sich bei dem im schwangeren Blute vorkommenden oxytocinabbauenden Prinzip um ein hochmolekulares und thermolabiles Ferment handelt, das ein stark ausgeprägtes Wirkungsoptimum zwischen pH 6,5 und 7,5 hat. Die Reaktion nimmt mit steigender Reaktionstemperatur zu. Gegen ultraviolette Bestrahlung ist das Ferment unempfindlich. Durch Cystein und Glutathion wird es stark aktiviert. Nach Trocknen von Schwangerenserum mit Aceton und Aehter ist das Ferment wirkungslos; seine Aktivität wird durch Zusatz von Cystein oder Glutathion wieder hervorgerufen. Auch Serum von Männern und nichtschwangeren Frauen wird durch diese Zusätze zum Oxytocinabbau befähigt. Eine Vorstufe des Fermentes kann, nach WERLE und EFFKEMANN (64), in der Frauenmilch und im Tierblut durch Aktivierung mit Cystein und Glutathion nachgewiesen werden. Als Hemmkörper kommen nicht in Betracht: Blausäure, Na-Pyrophosphat, Quecksilberchlorid, Semicarbacid, Schwefelwasserstoff, Mangan, Kobalt, Magnesium und der Trypsinhemmkörper aus Eiklar. Daraus resultiert man, dass die Serumoxytocinase mit keinen bisher bekannten proteolytischen Fermenten identisch ist. Diese fermentbiologischen Untersuchungsergebnisse wurden von GULLAND und MACRAE (19) bestätigt.

TUPPY (58) und Du VIGNEAUD (61) deklarierten das Oxytocin als ein cyclisch

gebautes Octapeptid. Es lag nahe, die Oxytocinase als eine Peptidase zu suchen. SMITH (53) sagt, dass Peptidasen spezifische Proteine sind, die meist in Verbindung mit 2-wertigen Metallen wirksam sind. WERLE und SEMM (68) prüften daher, ob die Serumoxytocinase durch Metallkomplexbildner, die mit 2-wertigen Metallen Komplexe bilden, inaktiviert wird. Zur Komplexbildung wurde Äthylendiamintetraacetat (=Idranal) und 8-Oxychinolin verwendet. Nach Zugabe dieser Substanzen verliert das Schwangerenserum seine oxytocinabbauende Fähigkeit praktisch vollkommen. Offenbar binden diese Komplexbildner ein Metallatom, das für die Oxytocinwirkung notwendig ist. Es sind in verschiedenen Ansätzen Mn^{++} , Co^{++} und Zn^{++} zugegeben; so erlangt die Oxytocinase wieder einen Teil ihrer verlorengegangenen Aktivität zurück. Am wirksamsten war Mn^{++} ; so glaubt man, dass Mn^{++} für die Aktivität des Proteins notwendig ist. Mangan kommt im menschlichen Organismus reichlich vor (in der Leber ca. 0.205 mg/100 gr).

Im Gegensatz zur Serumoxytocinase sind die Gewebeoxytocinasen aus Erythrozyten, Pankreas, Leber und Schweineovar durch Metallkomplexbildner nicht inaktivierbar. Damit hatte WERLE (68) ein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen unspezifischen Proteasen und der schwangerschaftsspezifischen Peptidase gefunden. Die Herkunft der Serumoxytocinase ist somit nach SEMM (51) nicht in diesen Organen zu suchen. SEMM (47) gibt weiter an, dass die Serumoxytocinase ihre Aktivität verliert, wenn einem normalen Abbauansatz Fremdsérum, auch das von der eigenen Frucht, zugesetzt wird. Die Hemmung ist durchschnittlich bis zu 25%. Fruchtwasser (SEMM - 47) ist frei von Oxytocinase.

Charakteristisch ist für einige Gewebeoxytocinasen, dass sie bei normaler Zimmertemperatur schon innerhalb weniger Stunden ihre Aktivität verlieren können.

Die Spaltung des Oxytocinmoleküls an der S-S-Brücke ist durch die Oxytocinase unwahrscheinlich. Bei der elektrophoretischen Trennung von Schwangerenserum (WERLE und SEMM - 68) erscheint die Serumoxytocinase scharf begrenzt auf der kathodischen Seite das Albuminstromes, angelegt an die α_1 -Fraktion. Bei der Fällung des Serums mit Ammonsulfat durch Halbsättigung ist das Enzym teilweise in der Albumin- und teilweise in der Globulinfraktion zu finden. SEMM (51) wies nach, dass die Hemmung der Serumoxytocinase durch Komplexbildner in Bezug auf natürliches oder synthetisches Oxytocin gleich ist. Im Gegensatz dazu fand er, dass das synthetisch dargestellte Oxytocin von der Serumoxytocinase in vitro bis zu 30% langsamer abgebaut wird, als das natürliche Hypophysenhinterlappenhormon.

9. DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER SERUMOXȲTOCINASE.

In den von SEMM (51) bisher über 1.000 untersuchten Schwangerschaften wurde im Serum immer Serumoxytocinase nachgewiesen. Man kann sie somit als schwangerschaftsspezifisch bezeichnen. Infolge des relativ konstanten Anstiegs der Enzymaktivität im Schwangerenserum im Verlauf der Schwangerschaft konnten WERLE und SEMM (67) eine brauchbare Schwangerschafts-Nachweismethode

entwickeln. Dieser, auf der Messung der Serumoxytocinase basierende Schwangerschaftstest, unterscheidet sich von den bisher bekannten Testen wesentlich. Während alle Testmethoden, die den Anstieg des Choriongonadotropins als Reaktionsgrundlage haben, nur die Frage des Vorliegens einer Schwangerschaft mit ja oder nein beantworten können, ist mit dieser fermentbiochemischen Methode diese Frage zugleich noch mit dem Alter der betreffenden Frucht zu beantworten. In der 3. Woche der Schwangerschaft ist die Oxytocinase etwa 90% der Fälle nachzuweisen. Die Treffsicherheit steigt bis zur 8. Woche praktisch auf 100 %. Die Unsicherheit in den ersten Schwangerschaftswochen ist bedingt durch die Fehlergrenze der biologischen Oxytocinbestimmung und nicht durch eventuelles Fehlen der Serumoxytocinase im Blute der Schwangeren.

Durch wiederholte Bestimmung der Serumoxytocinase während der Schwangerschaft kann nach SEMM (51) ein intrauteriner Fruchttod leicht diagnostiziert werden, wenn 1. ein wesentlich geringer Oxytocinasespiegel im Blut der Schwangeren gefunden wird als der dem klinischen Alter der Schwangerschaft entspricht und 2. wenn sich von einem bestimmten Zeitpunkt an trotz bestehender Gravidität in Zeitabständen von etwa 10 Tagen bei wiederholten Bestimmungen des Oxytocinasespiegels im Blut keine Vermehrung der Oxytocinase mehr erkennen lässt.

10. DIE GEBURTSHILFLICHE BEDEUTUNG DER SERUMOXYTOCINASE.

Nach SEMM (49) soll der langsame, aber kontinuierliche Anstieg der Serumoxytocinase-Konzentration im Blut zu einer ständig vermehrten Ausschaltung des Hypophysenhinterlappenhormons führen. So soll die relativ hochgradige Ruhigstellung der Uterusmuskulatur ab dem 3. Monat nicht allein auf dem Boden einer Desensibilisierung des Uterusmuskel gegen das Oxytocin entstehen, sondern mangels Angriffsmöglichkeit des Hormons an dem Uterusmuskel selbst. Diese vom Hypophysenhinterlappen normalerweise abgeschiedene Hormonmenge ist dann zu klein, als dass sie noch in kontraktionsauslösenden Konzentrationen bis an den Uterusmuskel gelangen könnte. Aus reaktionsgenetischen Messergebnissen erscheint es zwar unwahrscheinlich, dass das Oxytocin von der Serumoxytocinase im Blutkreislauf selbst völlig aufgefangen wird. Vielmehr ist es auf Grund von Versuchsergebnissen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, wahrscheinlich, dass das Oxytocin und die Oxytocinase direkt an der Uterusmuskelzelle selbst angreifen und sich da die Ausschaltung der Oxytocinwirkung durch die Serumoxytocinase selbst abspielt. SEMM (49) spricht andererseits von einem Oxytocin-Oxytocinasehaushalt, von dessen Zustand es abhängig sein soll ob z.B. eine zusätzlich gegebene Oxytocindosis in der Lage ist, Wehen auszulösen. Für die Annahme eines gestörten Oxytocin-Oxytocinasehaushalts führt SEMM (48) unter anderem auch seine Versuche über die Behandlung der Atonie der Gebärmuttermuskulatur an. Somit ist die Bedeutung der Serumoxytocinase wohl in einer Art Schutzmechanismus zu suchen, der die Aufgabe hat, einen plötzlichen Oxytocinüberfall auf die Gebärmuttermuskulatur abzufangen. Da es bislang noch keine Methode gibt, den Serumoxytocinspiegel exakt zu messen, besitzen wir auch noch nicht die Möglichkeit den Oxytocin-Oxytocinasehaushalt

einer Patientin genau zu bestimmen. Doch besteht die Wahrscheinlichkeit, dass z.B. bei Übertragungen dieser Haushalt gestört ist. Eine einmalige Injektion von Oxytocin kann erfolgreich bei Übertragungen den Wehenbeginn auslösen. Als Störmöglichkeiten für das Gleichgewicht des Oxytocin-Oxytocinasehaushaltes kann einerseits die Placenta für die Oxytocinase, und andererseits das hypothalamo-neurohypophysäre System für das Oxytocin angenommen werden.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

1. DIE STANDARDISIERUNG DES OXYTOCINS AM ISOLIERTEN RATTENUTERUSHORN.

Zur Standardisierung des Oxytocins wurde die von WERLE und SEMM (66) angegebene Methode am isolierten Rattenuterushorn verwendet. Weibliche nicht-schwangere Ratten - im Gewicht von 150-250 gr - wurden getötet und entblutet. Beide Uteruskörper wurden nach Eröffnung der Bauchhöhle frei präpariert, vom Parametrium und nach Spaltung der Vagina auf 2-3 cm gekürzt, wobei stets die Vaginalportion erhalten blieb. Jedes der Hörner wurde in ein 12 ccm luftdurchperktes Tyrodebad suspendiert. Die Badtemperatur wurde auf 37° C konstant gehalten. Die Hebelübertragung betrug 1:8. Die Papiergeschwindigkeit des Kymographen beläuft sich auf ca. 10 mm pro Minute.

2. HERSTELLUNG DER VERSUCHSLÖSUNGEN.

Als Standardlösung diente uns eine Oxytocinlösung, die pro ccm 0,02 I. E. Oxytocin beinhaltete. Das pH dieser Oxytocinlösung wurde jeweils auf pH 7,0 eingestellt (da die Ampullenlösungen von Oxytocinhandelspräparaten den Untersuchungsvorgang infolge ihres pH-Wertes von ca. 4 störten). Die Abbauansätze im Blut von Schwangeren wurden wie folgt hergestellt: 1,0 ml Nativserum und 1,0 ml Oxytocinlösung (= 1 I. E. Oxytocin) werden zusammengegeben und im Wasserbad bei 37° C 60 Minuten lang inkubiert. Bei Anwesenheit von Oxytocinase wird das zugegebene Oxytocin verschiedengradig abgebaut. Nach Beendigung der Inkubation setzten wir den Ansatz in ein Eiswasser von -2° C zur Unterbrechung der Abbaureaktion. Hierin erfolge auch die spritzgerechte Verdünnung dieser Ansatzlösung durch Zugabe von 3 ccm Tyrodelösung, so dass 0,05 ccm dieser Ansatzlösung theoretisch 0,01 I. E. Oxytocin enthielten.

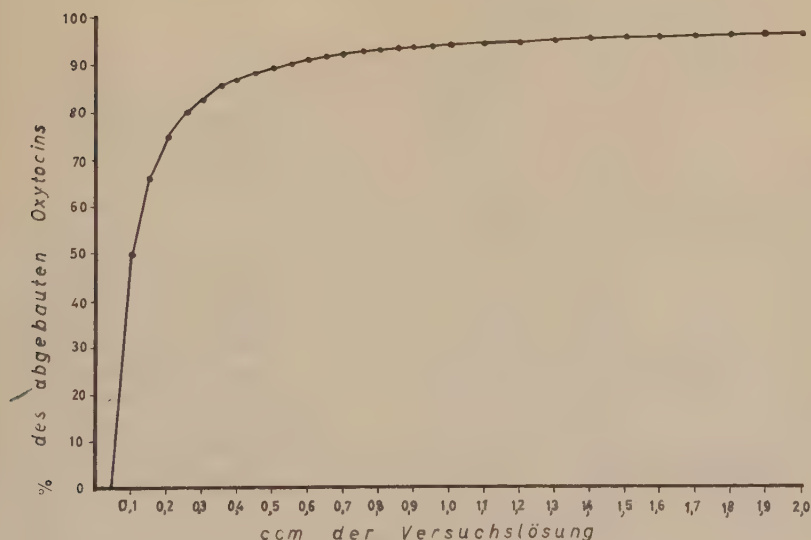
3. AUSFÜHRUNG EINER STANDARDISIERUNG.

In das Suspensionsbad werden 0,01 I. E. Oxytocin (= 0,5 ccm der Standardlösung) gegeben; nach 2 Minuten Kontraktionszeit wird das Suspensionsbad durch mehrmaliges Spülen mit Tyrodelösung erneuert. Die Erschlaffungszeit wird auf 3 Minuten festgelegt und muss über die gesamte Versuchszeit streng eingehalten werden. Nachdem sich die Uteri eingestellt haben und die wiederholte Verabreichung von Standardlösung immer zu den gleichen Kurvenbildern führt, kann mit der Auswertung der Versuchsansätze begonnen werden. Es ist zu erwähnen, dass

bei dieser Versuchsanordnung nicht die maximale Kontraktionshöhe der Uteri der jeweiligen Oxytocinkonzentration gleichgesetzt wird, sondern jeweils die Höhe der unteren Tiefpunkte (= Ruhetonus) während der Einzelkontraktion. Die Auswertung der Ansätze erfolgte in der Form, dass 1 x Standard, 2 x die Versuchslösung in den standardäquivalenten Dosierungen gegeben und dann wieder eine Standardkurve geschrieben wurde. Entsprach die Kurvenhöhe der Versuchsansätze der Standardlösung nicht, wurde dann so viel mehr von der Versuchslösung gespritzt bis eine Kurvengleichheit mit dem Standard hergestellt war. Die Unsicherheit der biologischen Bestimmung kann so wesentlich herabgemindert werden, so dass die Oxytocinmessung mit einer Genauigkeit von $\pm 2,5\%$ möglich ist.

Die Kurve in Abbildung 1 zeigt in % die Abhängigkeit der Menge der zu spritzenden Versuchslösung im Verhältnis zum abgebauten Oxytocin.

Abbildung 1



In der vorliegenden Arbeit sollte die Oxytocinasekonzentration um den Geburtstermin herum sowie bei gestörten und pathologischen Schwangerschaften genauer untersucht werden. Zu diesem Zwecke untersuchten wir 106 Seren von Patientinnen zwischen dem 195. und 296. Schwangerschaftstag.

In der folgenden Tabelle sind die Einzelfälle aufgeführt. Die Abkürzungen sind:

L.P.	= Letzte Periode
T	= Tag bzw. Tage
m	= mens
E.P.	= Eröffnungsperiode

A. P.	= Austreibungsperiode
N. P.	= Nachgeburtsperiode
a. p.	= ante partum
p. p.	= post partum
Grav.	= Gravidität
p. praem	= Partus praematurus.

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Nr.	Name	Alter	L. P.	Blutab- nahme	%-Oxytocin- abbau	Bemerkungen
1	M. T.	18 J	2.5.59	1 T. a. p.	90	Partus praem. m. IX
2	J. H.	22 J	29.3.59	E. P.	83	Verdacht auf Übertragung
3	B. S.	20 J	20.4.59	E. P.	95	
4	H. H.	34 J	27.4.59	1 T. a. p.	94	
5	M. T.	18 J	2.5.59	2 T. p. p.	66	Partus praem. m. IX
6	J. H.	22 J	29.3.59	4 T. p. p.	50	
7	B. S.	20 J	20.4.59	3 T. p. p.	50	
8	H. H.	34 J	27.4.59	4 T. p. p.	Ø	
9	S. A.	28 J	3.7.59	Grav. m. VII-VIII	Ø	Fieberhafte Pyelitis gravidarum
10	P. L.	35 J	18.7.59	5 T. p. p.	50	Anurie p. p. -Partus praem. m. VIII
11	B. R.	19 J	6.4.59	2 T. p. p.	86	
12	W. E.	24 J	1.5.59	E. P.	86	
13	P. T.	26 J	20.6.59	E. P.	75	Partus praem. m. VIII
14	S. A.	28 J	3.7.59	Grav. m. VII-VIII	50	Pyelitis gravidarum ent- fiebert
15	P. F.	20 J	7.5.59	2 T. a. p.	83	Partus praem. m. X Praeeklampsie
16	P. T.	26 J	20.6.59	3 T. a. p.	50	Partus praem. m. VIII
17	W. E.	24 J	1.5.59	5 T. a. p.	66	
18	B. R.	19 J	6.4.59	3 T. p. p.	87,5	
19	K. H.	33 J	12.4.59	25 T. p. p.	Ø	Endometritis p. p. Partus praem. m. X
20	S. F.	35 J	21.7.59	1 Tap.	80	Sektio: Blutung, Querlage Placenta praevia Partus praem. m. IX
21	P. F.	20 J	7.5.59	2 T. p. p.	50	Nephropathie, Partus praem. m. IX
22	N. S.	19 J	15.4.59	A. P.	50	Polycystische Nieren beim Kind
23	K. M.	24 J	15.5.59	Grav. m. VII-VIII	75	Pyelitis gravidarum ohne Fieber

24	P.F.	27 J	29.4.59	E.P.	92	
25	N.S.	19 J	15.4.59	3 T.p.p.	95	
26	S.F.	35 J	21.7.59	3 T.p.p.	Ø	Sektio: Blutung Partus praem. m. IX
27	B.A.	24 J	6.5.59	1 T.a.p.	87,5	leichte Übertragung
28	F.R.	40 J	12.5.59	1 T.a.p.	95	Partus praem. m. X
29	O.I.	20 J	17.5.59	E.P.	92	
30	P.F.	27 J	29.4.59	3 T.p.p.	80	
31	B.A.	24 J	6.5.59	A.P.	94	
32	Z.M.	27 J	4.5.59	3 T.a.p.	96,5	Sektio: Wehenschwäche Nephropathie
33	S.M.	28 J	28.4.59	2 T.a.p.	90	
34	O.I.	20 J	17.5.59	3 T.a.p.	82	
35	F.R.	40 J	12.5.59	3 T.p.p.	92	Partus praem. m. X
36	B.A.	24 J	6.5.59	3 T.p.p.	83	
37	Q.A.	35 J	10.6.59	1 T.a.p.	86	Sektio: Uterusmyomatosis. Intrauteriner Fruchttod m. X (Frucht 51 cm lang)
38	R.H.	18 J	5.6.59	1 T.a.p.	96	
39	P.B.	28 J	3.6.59	N.P.	98	
40	A.F.	26 J	19.5.59	N.P.	95	
41	R.E.	22 J	10.5.59	N.P.	93	
42	W.H.	28 J	10.5.59	4 T.a.p.	67	Sektio: Missverhältnis, keine Wehen
43	P.B.	28 J	3.6.59	3 T.p.p.	80	
44	A.F.	26 J	19.5.59	3 T.p.p.	90	
45	R.H.	38 J	5.6.59	3 T.p.p.	75	
46	M.D.	34 J	25.6.59	1 T.a.p.	50	
47	M.D.	34 J	25.6.59	N.P.	92	
48	P.E.	27 J	5.6.59	N.P.	94	
49	B.E.	22 J	1.6.59	E.P.	93	
50	R.E.	41 J	10.5.59	4 T.p.p.	94	
51	B.R.	25 J	4.6.59	2 T. über Termin	97	Hypertonie, leichte Übertragung
52	L.L.	28 J	8.5.59	unmittel- bar p.p.	97,5	Postpartale Atonie
53	H.F.	38 J	26.8.59	1 T.a.p.	75	Hypertonie, Partus praem. m. VIII
54	K.W.	34 J	15.9.59	10.3.59	Ø	Missed abortion
55	S.P.	21 J	15.5.59	1 T.a.p.	95	leichte Übertragung
56	A.K.	31 J	4.6.59	1 T.a.p.	95	Forceps: Geburtsstillstand. Fieber während der Geburt.
57	K.T.	23 J	1.6.59	E.P.	90	
58	H.F.	38 J	26.8.59	4 T.p.p.	50	Partus praem. m. VIII
59	B.R.	25 J	4.6.59	2 T.p.p.	83	

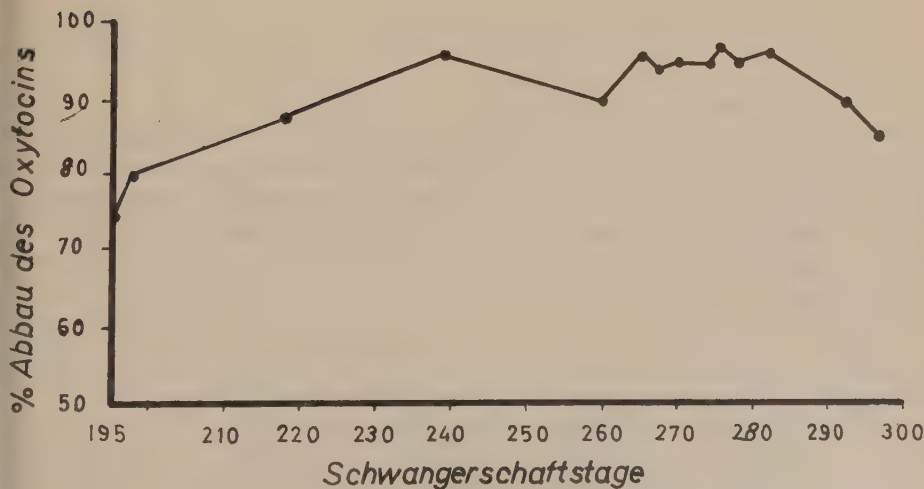
60	K.W.	34 J	15.9.59	18.3.60	Ø	Missed abortion
61	R.A.	23 J	21.8.59	A.P.	97	Partus praem. m. IX
62	B.A.	32 J	24.6.59	1 T.p.p.	97	leichte Übertragung
63	S.B.	28 J	22.9.59	4 T.a.p.	90	Partus praem. m. VII
64	K.M.	24 J	15.5.59	Grav. m. IV	97	Drohende Frühgeburt
65	S.E.	25 J	7.6.59	A.P.	95	leichte Übertragung
66	M.E.	18 J	15.5.60	A.P.	95	
67	B.A.	32 J	24.6.59	4 T.p.p.	50	
68	R.A.	23 J	21.8.59	4 T.p.p.	50	Partus praem. m. IX
69	S.A.	22 J	29.6.59	unmittel- bar p.p.	85	Postpartale Atonie
70	B.M.	30 J	17.6.59	A.P.	89	
71	S.A.	29 J	27.5.59	20 T.p.p.	Ø	
72	S.O.	30 J	21.6.59	N.P.	86	
73	S.E.	25 J	7.6.59	3 T.p.p.	95	
74	S.M.	26 J	16.6.59	A.P.	97	
75	N.H.	28 J	20.6.59	Grav. m. IX	97	
76	M.M.	21 J	22.8.59	Grav. m. VIII	87, 5	Drohende Frühgeburt
77	D.S.	18 J	30.6.59	unmittel- bar p.p.	93	Übertragung
78	G.R.	23 J	5.5.59	5 T.p.p.	86	
79	P.H.	26 J	28.9.59	3 T.a.p.	93	Partus praem. m. IX
80	G.R.	30 J	2.11.59	A.P.	95	
81	W.C.	20 J	16.6.59	N.P.	95	
82	D.S.	18 J	30.6.59	4 T.p.p.	67	Übertragung
83	S.A.	28 J	3.4.59	1 T.p.p.	95	
84	F.C.	21 J	11.10.59	1 T.a.p.	50	Partus praem. m. VI
85	F.C.	21 J	11.10.59	unmittel- bar p.p.	50	Partus praem. m. VI
86	K.C.	27 J	21.6.59	N.P.	93	Übertragung
87	H.A.	22 J	10.8.59	17 T.a.p.	96	
88	H.J.	18 J	12.6.59	A.P.	96	
89	K.W.	34 J	15.9.59	5.4.60	Ø	Missed abortion
90	K.W.	27 J	21.6.59	2 T.p.p.	50	Übertragung
91	H.J.	18 J	12.6.59	3 T.p.p.	83	
92	F.C.	21 J	11.10.59	2 T.p.p.	50	Partus praem. m. VI
93	T.E.	22 J	9.8.59	N.P.	90	Intrauteriner Fruchttod m. VIII (Frucht 36 cm lang)
94	M.H.	26 J	25.9.59	unmittel- bar p.p.	90	Partus praem. m. IX
95	G.D.	25 J	7.7.59	A.P.	93	
96	R.T.	26 J	10.7.59	N.P.	97	leichte Übertragung
97	W.A.	31 J	10.7.59	A.P.	98	

98	B.M.	24 J	28.6.59	N.P.	97	
99	B.M.	36 J	15.6.59	am Termin	80	Placenta praevia
100	M.K.	23 J	5.7.59	N.P.	97	
101	W.A.	31 J	10.7.59	2 T.p.p.	95	
102	N.A.	19 J	5.5.59	1 T.a.p.	97	Nephropathie
103	K.M.	24 J	15.5.59	N.P.	95	
104	S.M.	28 J	15.9.59	28.4.60	90	Intrauteriner Fruchttod m. IX (Frucht 43 cm lang).
105	W.E.	22 J	15.9.59	28.4.60	80	Intrauteriner Fruchttod m. VIII (Frucht 38 cm lang).
106	H.A.	22 J	10.8.59	6 T.p.p.	90	

5. ZUNAHME UND KONSTANZ DER SERUMOXYTOCINASE IN DEN LETZTEN 12 SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN.

In Tabelle Nr. 1 wurden die Fälle Nr. 53, 20, 76, 87, 1, 38, 4, 55, 28, 64, 51, 56, 32, 33 und 11 vom 195. bis 296. Schwangerschaftstag zusammengestellt. Dabei zeigt sich, dass die Serumoxytocinase im wesentlichen nur noch bis zum Ende des 9. Monats ansteigt, während im 10. Monat der erreichte Oxytocinasespiegel in Form eines Plateaus bestehen bleibt. Nach dem 282. Tag fällt sie allmählich ab.

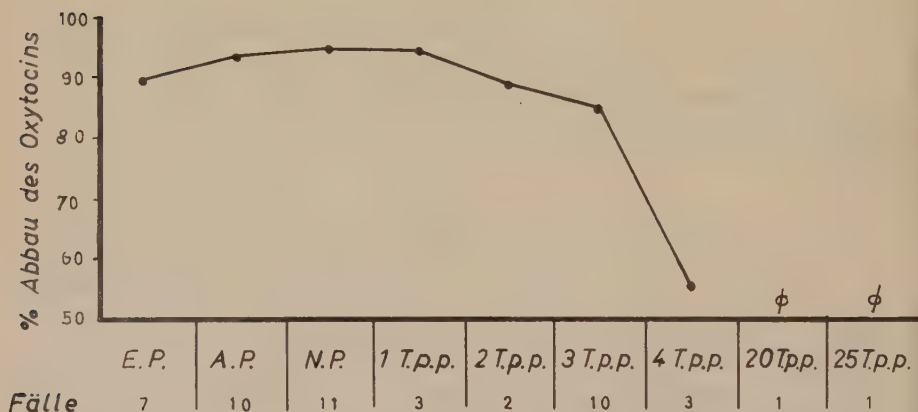
Tabelle 1



6. VERHALTEN DES SERUMOXYTOCINASESPIEGELS VON DER ERÖFFNUNGS- PERIODE BIS ZUM 25. TAG POST PARTUM.

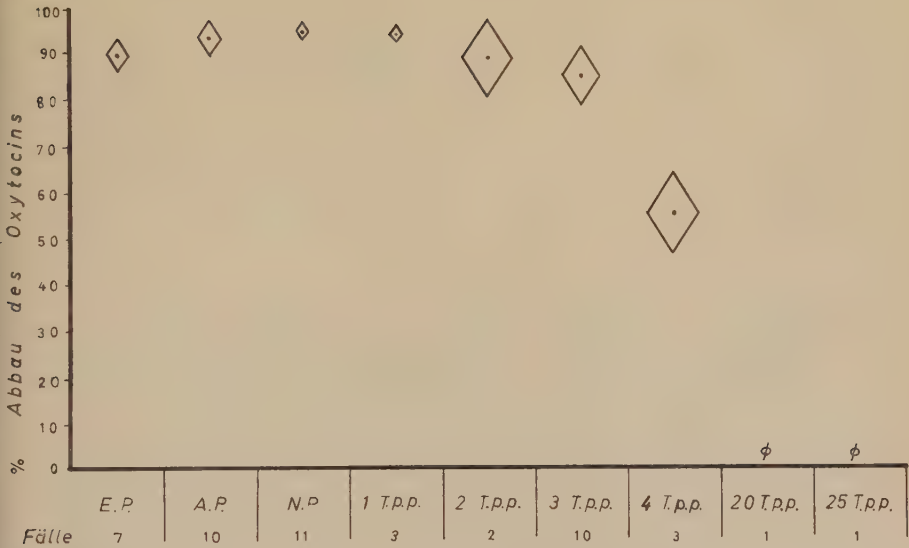
In Tabelle Nr. 2 sind die Fälle Nr. 2, 3, 12, 24, 29, 49, 57, 31, 65, 66, 70, 72, 74, 80, 88, 95, 97, 39, 40, 41, 47, 48, 81, 86, 96, 98, 100, 105, 62, 77, 83, 59, 101, 18, 30, 34, 35, 36, 43, 44, 45, 73, 91, 6, 67, 82, 71, 19, insgesamt 48 zusammengestellt. Hieraus ergibt sich, dass die Oxytocinasekonzentration von der Eröffnungsperiode über die Austreibungsperiode bis zur Nachgeburtsperiode noch etwas zunimmt. Der Abfall der Oxytocinasekonzentration beginnt am ersten Tag post partum und hat seinen stärksten Abstieg vom 3. auf den 4. Tag post partum. Nach dem 20. Tag post partum konnten wir in keinem der untersuchten Fälle eine Oxytocinaseaktivität im Serum nachweisen.

Tabelle 2



In Tabelle Nr. 3 sind dieselben Fälle wie in Tabelle 2 nochmals aufgeführt, jedoch sind für jede Periode die betreffenden Mittel- und σ -Werte in Rautenform aufgezeichnet. Auch hier zeigt sich, wenn auch nicht mit absoluter Signifikanz, dass während der Geburtsperiode die Oxytocinasekonzentration im Serum noch etwas zunehmen kann und der starke Oxytocinaseabfall erst am 3. Tag post partum beginnt.

Tabelle 3



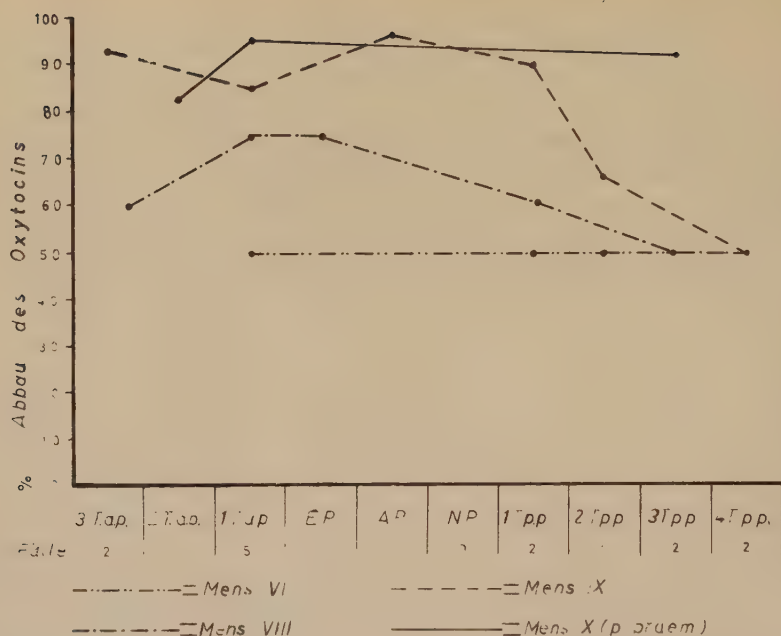
7. VERHALTEN DES SERUMOXYTOCINASESPIEGELS WÄHREND DER GEBURT BEI FRÜHGEBURTEN MENS VI, VIII, IX UND X.

Auch bei 17 Fällen Nr. 1, 5, 13, 15, 16, 20, 28, 35, 53, 58, 61, 68, 79, 84, 85, 92 und 94, von Frühgeburten mens VI, VIII, IX und X haben wir gefunden, dass der Oxytocinasespiegel während der Geburt ein ähnliches Bild ergibt, wie bei den Fällen am Ende der Zeit (siehe Tabelle 4). Es ist daher zu vermuten, dass der Anstieg der Enzymaktivität auf eine Volumenverschiebung im Blut durch die Wehentätigkeit zurückzuführen ist.

$$\text{Mittelwert} = m = \frac{x_1 y_1 + x_2 y_2 + \dots + x_r y_r}{y_1 + y_2 + \dots + y_r}$$

$$\text{Streuung} = \sigma = \sqrt{\frac{y_1 (x_1 - m)^2 + y_2 (x_2 - m)^2 + \dots + y_r (x_r - m)^2}{(y_1 + y_2 + \dots + y_r) - 1}}$$

Tabelle 4



8. VERHALTEN DER SERUMOXYTOCINASE IN FÄLLEN VON GESTÖRTEN UND PATHOLOGISCHEN SCHWANGERSCHAFTEN.

a) bei Pyelitis gravidarum.

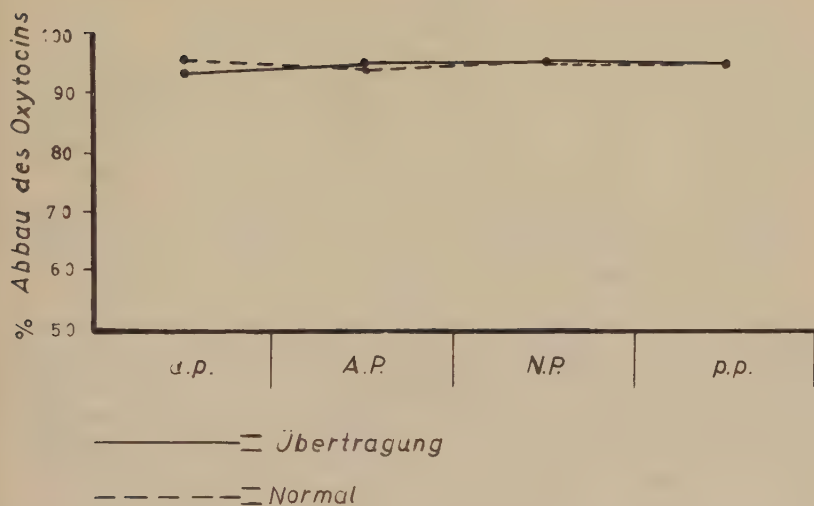
Wir haben bei 2 Patientinnen mit Pyelitis gravidarum den Oxytocinasespiegel untersucht: Bei der ersten Patientin, Gravidität mens VII-VIII, während des Fiebers (Fall Nr. 9) und nach der Entfieberung (Fall Nr. 14); während des Fiebers konnten wir keine Oxytocinaseaktivität entdecken, dagegen fanden wir 5 Tage nach der Entfieberung einen Oxytocinabbau von 50%. Die Begründung dieser Erscheinung ist im Moment nicht zu klären; evtl. ist dieser Abbau auf das Fieber zurückzuführen.

Bei der zweiten Patientin (Fall Nr. 23), Gravidität mens VII-VIII, - Patientin war fieberfrei - fanden wir ein dem Schwangerschaftsalter entsprechenden Oxytocinabbau.

b) bei Übertragung.

Der Oxytocinasespiegel wurde bei 8 Übertragungsfällen Nr. 27, 51, 55, 62, 65, 77, 86 und 96 untersucht; er schwankt zwischen 87,5 - 96,5%. Bei nicht übertragenen Schwangerschaften schwanken die entsprechenden Werte zwischen 90-95% (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5



c) bei Hypertonie gravidarum, Nephropathie gravidarum und Praeeklampsie..

Die Untersuchungen des Oxytocinasespiegels bei 2 Fällen (Nr. 51 und 102) am Termin ergaben einen Wert von 95,5 - 97% (normalerweise fanden wir ohne Hypertonie usw. 95%). Bei zwei anderen Fällen, einer Frühgeburt mens X (Fall Nr. 15) und einer Frühgeburt mens VIII (Fall Nr. 53), fanden wir einen Spiegel von 83% bzw. 75% (normaler Wert 90%, bzw. 80%).

d) bei Placenta praevia.

Bei einem Fall (Nr. 20) mens IX mit leichten Wehen (Sektio) fanden wir einen Oxytocinasespiegel von 80% (bei mens IX ante partum ohne Wehen beträgt er normalerweise 85% - 93%). Der andere Fall (Nr. 99) war ein mens X ohne Wehen mit einem Spiegel von 80% (normalerweise findet man bei mens X ante partum rund 90%). Wahrscheinlich bildet sich keine Oxytocinase in der Gegend, wo die Placenta durch die Blutung gestört ist; deshalb ist auch der Spiegel relativ niedrig.

e) bei einem Fall mit polycystischen Nieren beim Neugeborenen.

Bei einer Patientin (Fall Nr. 22), deren Kind wegen polycystischer Nieren

starb, betrug der Oxytocinasespiegel während der A.P. 50%, (normaler Wert: 93,7%). Bei der gleichen Patientin untersuchten wir den Oxytocinasespiegel des Serums 3 Tage post partum und fanden einen normalen Wert (Fall Nr. 25).

f) bei intrauterinem Fruchttod.

Wir untersuchten den Oxytocinasespiegel von 4 Fällen (Nr. 37, 93, 104 und 105); er war etwas niedriger, manchmal auch leicht höher.

Fall Nr. 37: 35jährige Patientin, 2 para, L. P. am 10.6.59, voraussichtlicher Entbindungstermin: 17.3.60. Blutabnahme am 29.2.1960. Patientin hatte seit einer Woche keine Kindsbewegungen mehr gespürt. Der Tastbefund ergab einen Tumor im abdomini. KHT waren nicht mehr zu hören. Deshalb führten wir eine Sectio caesarea am 1.3.1960 durch. Das Kind war tot, Mazeration III^o. Ausserdem fanden wir ein intraligamentäres Myom links. Länge des Kindes: 51 cm, Gewicht: 3000 g, Oxytocinasespiegel im Blutserum: 86% (normalerweise: 95%).

Fall Nr. 93: 22jährige Patientin, 1 para, L.P. am 9.8.59, voraussichtlicher Entbindungstermin: 16.5.1960. Bei der Aufnahme weder KHT noch Kindsbewegungen vorhanden. Am 8.4.1960 Spontangeburt eines toten Kindes. Gewicht: 1250 g, Länge: 36 cm, Mazeration I^o. Blutabnahme während der Nachgeburtsperiode am 8.4.1960. Oxytocinasespiegel im Blutserum: 90% (normalerweise: rund 80%).

Fall Nr. 104: 28jährige Patientin, 3 para, L. P. am 15.9.1959. Voraussichtlicher Entbindungstermin: 22.6.1960. Bei der Aufnahme weder KHT noch Kindsbewegungen vorhanden. Blutabnahme am 28.4.1960. Am 2.5.1960 Spontangeburt eines toten Kindes. Gewicht: 1000 g, Länge: 43 cm, Mazerationerscheinungen II^o. Oxytocinasespiegel im Blutserum: 90% (normalerweise: 93%).

Fall Nr. 105: 24jährige Patientin, 1 para, L. P. ca. am 15.9.1959, voraussichtlicher Entbindungstermin: ca. 22.6.1960. Bei der Aufnahme weder KHT noch Kindsbewegungen vorhanden. Blutabnahme am 28.4.1960 (während der Austreibungsperiode). Am 28.4.1960 Spontangeburt eines toten Kindes. Gewicht: 1350 g, Länge: 38 cm. Mazerationerscheinungen II^o. Oxytocinasespiegel im Blutserum: 80% (normalerweise: rund 80%).

g) bei postpartaler Atonie:

Erster Fall (Nr. 52): ohne Verabreichung eines Kontraktionsmittels erhielten wir einen Oxytocinasespiegel von 97,5%; zweiter Fall (Nr. 69): Kontraktionsmittel (Orasthin, Methergin) wurden vorher verabreicht; wir erhielten einen Oxytocinasespiegel von ca. 85%. Daraus kann man ersehen, dass die Oxytocinase während der postpartalen Atonie einen hohen Spiegel aufweist.

h) bei missed abortion.

Bei einer Patientin, die als letzte Periode den 15.9.1959 angegeben hatte, führten wir dreimal die Oxytocinasebestimmung durch; und zwar am 10.3.1960 (Fall Nr. 54), am 18.3.1960 (Fall Nr. 60) und am 5.4.1960 (Fall Nr. 89); die Inkubationszeit betrug 5 Stunden; wir konnten jedes Mal keine Oxytocinase finden. Spontanausstossung der Frucht am 10.4.1960. Länge: 15 cm. Die Fruchtanlage ist offenbar 4 Monate nach der Konzeption zugrundegegangen. Eine Oxytocinase war daher 3 Monate später nicht mehr feststellbar, da keine chorialen Gewebeteile mehr aktiv waren.

i) bei einem Fall mit Uraemie post partum.

Bei einer Patientin mit Uraemie post partum (Fall Nr. 10) entsprach der Oxytocinasespiegel den normalen Werten.

C. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit ist folgendes beobachtet worden:

1. Vom 195. bis zum 265. Schwangerschaftstag steigt der Oxytocinasespiegel im Serum noch weiter an.
2. Vom 265. bis zum 282. Schwangerschaftstag hält der Oxytocinasespiegel ein plateauförmiges Niveau.
3. Während der Geburt und zwar während der Austreibungsperiode und Nachgeburtsperiode hat der Oxytocinasespiegel den höchsten Wert während seiner gesamten Zeit im Verlauf der Schwangerschaft.
4. Post partum fällt die Serumoxytocinase bis zum 3. Tag post partum allmählich und dann ab dem 4. Tag sehr stark ab; nach dem 20. Tag post partum ist sie nicht mehr nachweisbar.
5. Auch während der Geburt von Frühgeburten wird ein Anstieg der Serumoxytocinase noch während der Eröffnungsperiode bis zur Austreibungsperiode beobachtet. Der Kurvenverlauf ist entsprechend niedriger, aber in seiner Form mit dem Verlauf bei der normalen Geburt identisch.
6. Bei Übertragungsfällen gibt es keinen grossen Unterschied im Oxytocinasespiegel.
7. Bei Praeeklampsie, Hypertonie und Nephropathie gravidarum am Termin entspricht der Oxytocinasespiegel dem der normalen Schwangerschaft; bei Frühgeburten ist er eher niedriger.
8. Bei Placenta praevia ist der Oxytocinasespiegel im Serum niedriger.
9. Bei intrauterinem Fruchttod ist der Oxytocinasespiegel leicht niedriger.
10. Bei postpartaler Atonie ist der Oxytocinasespiegel hoch.
11. Bei missed abortion gibt es keine Oxytocinase mehr, wenn die Oxytocinasebestimmung 2 Monate nach dem Tod der Frucht durchgeführt wird.
12. Hohe Rest-N-Werte haben keinen Einfluss auf den Oxytocinasespiegel des Serums.

D. LITERATURANGABE

1. ABDERHALDEN, R.: Die Hormone, Springer-Verlag, 133 (1952)
2. BACHMANN, K.: zit. nach Page 1946
3. BARGMANN, W.: Triangel 3, 207 (1958)
4. BELL, G.H. and W. BLAIR: British Medical Journal 1609 (1909)
5. BOISSONNAS, R.A., St. GUTTMANN, P.A. JAQUENOUD et J.P. WALLER:
Helvetia Chimica Acta XXXVIII, 1941 (1955)
6. BURN, J.H. and H.H. DALE: Med. Research. Counc. Spec. Rep. Ser. 69, (1922)
7. CALDEYRO-BARCIA, R. and H. ALVAREZ:
J. Pharmacol. exp. Ther. 121, 18 (1957)
8. CARPI DEL, I. und V. CONSOLI: Genesis 12 (1932)
9. COLLIP, THOMSON, McPHAIL and WILLIAMSON:
Canad. med. Assoc. J. 23 (1931)
10. DALE, H.H.: J. Physiologie (London) 34, 163 (1906)
11. DALE, H.H. and P.P. LAIDLAW: J. of Pharmacologie 4, 75 (1912)
12. FEKETE, K.: Endokrinologie 10, 16 (1932)
13. FOGES, A. und R. HOFSTÄTTER: Zbl. Gynäkologie 1500 (1910)
14. FONTES, J.: Die medizinische Welt 16 (1931)
15. FONTES, J.: Archiv für Gynäkologie 155, 565 (1934)
16. FRIED, R. und L. WÜST: Naturwiss. 41, 328 (1954)
17. FRIEDRICH, H.: Zbl. Gynäkologie 1308 (1940)
18. GUGGISBERG, H.: Archiv für Gynäkologie 144, 185 (1931)
19. GULLAND, J.M. and T.T. MACRAE: Biochem. J. 27, 1383 (1933)
20. HILD, W.: Virchows Archiv 319, 526 (1951)
21. HILD, W. und G. ZETLER: Archiv exp. Path. Pharmacol. 213, 139 (1951)
22. HILD, W. und G. ZETLER: Klinische Wochenschrift 30, 433 (1952)
23. HÖFBAUER, J.: Zbl. Gynäkologie 137 (1911)
24. HOFF, F. und R. BAYER: Zbl. Gynäkologie 75, 1 (1953)
25. HOFF, F. und R. BAYER: Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 148,
233 (1957)
26. HOLTON, P.: British Journal of Pharmacology 3, 328 (1948)
27. HUBER, R. und B. NOLD: Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 145,
325 (1956)
28. JERLOV, W.: Acta obstetr. scand. (Schd.) 5, 128 (1926)
29. JUNG, H.: Archiv für Gynäkologie 190, 194 (1957)
30. KAMM, O., T.B. ALDRICH, I.W. GROTE, L.W. ROWE and E.P. BUGBEE:
J. Americ. chem. Soc. 50, 573 (1928)
31. KEHRER, E.: Archiv für Gynäkologie 81, 160 (1907)
32. KEHRER, E.: Archiv für Gynäkologie 90, 169 (1910)
33. KEHRER, E.: Münchner mediz. Wochenschrift 1831 (1912)
34. KONZETT, H., B. BERDE und A. CERLETTI:
Schweiz. mediz. Wochenschrift 86, 226 (1956)

35. KURDINOWSKY, E. M.: Archiv für Gynäkologie 81, 340 (1907)
36. LÖRÁND, S. und J. ASBÖT: Zbl. Gynäkologie 345 (1952)
37. LUDWIG, F.: Monatsschrift für Geburtshilfe 156 (1919)
38. MAGNUS, R.: Pflüger's Archiv für Physiologie 102, 123 (1904)
39. MIURA, Y.: Pflüger's Archiv 207, 76 (1925)
40. NAVRATIL, E.: Archiv für Gynäkologie 168, 178 (1939)
41. NEWTON, W. H.: J. Physiologie 89, 309 (1937)
42. PAGE, E. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (New York) 52, 195 (1943)
43. PAGE, E. W.: Americ. J. Obstetrica 1014 (1946)
44. PATON, D. N. and A. WATSON: J. Physiologie 44, 413 (1912)
45. PLATNER, F. und H. HINTER: Pflüger's Archiv 225, 19 (1930)
46. SEMM, K.: Archiv exp. Path. Pharmacol. 220, 477 (1953)
47. SEMM, K.: Archiv für Gynäkologie 191, 54 (1958)
48. SEMM, K.: Fortschr. Geburtsh. und Gynäkologie 7, 81, S. Karger, Basel/New York (1958)
49. SEMM, K.: Bibl. gynäc. 20, 171, S. Karger, Basel/New York (1959)
50. SEMM, K.: Münchner mediz. Wochenschrift 1090 (1959)
51. SEMM, K.: Das Wehenproblem, F. Enke-Verlag (1960)
52. SEMM, K. und E. WAIDL: Zbl. für Gynäkologie, z. Zt. im Druck
53. SMITH, E. L. In: The Enzymes, J. B. Sumner and K. Myrbäck, Bd. 1, Teil 2, S. 793, New York (1951)
54. SOKOLOWSKYI, W.: Kritische Bemerkungen zur Anwendung einiger Hormone in der Tiermedizin, Tierärztl. Umschau 4, 291 (1949)
55. THEOBALD, G. W. et al: Brit. med. Journal 123 (1948)
56. THEOBALD, G. W.: J. Obstetr. Gynaec. Brit. Exp. 66, 862 (1959)
57. TRENDLENBURG, P.: Archiv exp. Path. Pharmacol. 138, 301 (1928)
58. TUPPY, H.: Biochim. et Biophysica Acta 11, 449 (1953)
59. TUPPY, H. und H. MICHL: Mschr. Chem. 84, 1011 (1953)
60. VIGNEAUD Du, V. et al.: J. Amer. Chem. Soc. 75, 4879 (1953)
61. VIGNEAUD Du, V., C. RESSLER and S. TRIPPET: J. of Biolog. Chemie 205, 949 (1953)
62. WAIDL E. und K. SEMM: Archiv für Gynäkologie 192, 269 (1960)
63. WERLE, E. und G. EFFKEMANN: Klinische Wochenschrift 717 (1940)
64. WERLE, E. und G. EFFKEMANN: Archiv für Gynäkologie 171, 286 (1941)
65. WERLE, E., G. HEVELKE und K. BUTHMANN: Biochemische Zeitschrift 309, 270 (1941)
66. WERLE, E. und K. SEMM: Klinische Wochenschrift 544 (1951)
67. WERLE, E. und K. SEMM: Archiv für Gynäkologie 187, 106 (1955)
68. WERLE, E. und K. SEMM: Archiv für Gynäkologie 187, 449 (1956).

LEBENS LAUF

Am 8.8.1930 wurde ich als erster Sohn des Kraftfahrers Christos Argiriou und dessen Ehefrau Maria, geborene Papanikolaou, in Nigrita (Griechenland) geboren. Nach 4 Volksschuljahren trat ich 1940 in das vierte Gymnasium von Thessaloniki über. Nach dem erhaltenen Reifevermerk 1948 begann ich an der Aristoteles-Universität zu Thessaloniki das Medizinstudium und legte 1954 nach 6 Studienjahren das Staatsexamen mit Erfolg ab.

Von 1954 bis 1957 diente ich als Militärarzt in der griechischen Armee; davon 12 Monate im militärischen Krankenhaus von Thessaloniki.

Seit 1.12.1957 bin ich an der II. Frauenklinik der Universität München als Gastarzt, seit 1.4.1958 als Volontärassistent und seit dem 1.9.1959 als Assistenz-Arzt tätig.

